

KOPFSCHMERZ-NEWS

*Aktuelle Literatur zur Pathophysiologie und
Behandlung von Kopfschmerzen*

Herausgeber:

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Universitätsklinik für Neurologie,
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, im Auftrag der Deutschen Migräne-
und Kopfschmerzgesellschaft

Autoren dieser Ausgabe:

- Prof. Dr. med. H.C. Diener, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (HCD)
- Priv.-Doz. Dr. med. S. Förderreuther, Neurologischer Konsiliardienst Innenstadt-Klinikum, 80336 München (SF)
- Prof. Dr. med. Dipl.-Psych G. Haag, Michael-Balint-Klinik, Hermann-Volat-Str. 10, 78125 Königsfeld (GH)
- Dr. med. D. Holle, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (DH)
- Prof. Dr. med. V. Limmroth, Klinik für Neurologie und Palliativmedizin, Ostmerheimerstr. 200, 51109 Köln (VL)
- Prof. Dr. med. K. Messlinger, Physiologisches Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, Universitätsstr. 17, 91054 Erlangen (KM)
- Hr. S. Nägel, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (SN)
- Priv.-Doz. Dr. med. M. Obermann, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (MO)
- Dr. med. K. Rabe, Neurologische Universitätsklinik, Hufelandstr. 55, 45122 Essen (KR)
- Dr. med. G. Sixt, Regionalkrankenhaus Bozen, Neurologische Abteilung, Lorenz-Böhler-Str. 5, I-39100 Bozen (GJS)
- Prof. Dr. med. A. Straube, Neurol. Univ.-Klinik, Klinikum Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München (AS)

Redaktion:

Th. Zwarg, Neurologische Universitätsklinik Essen, www.kopfschmerz-news.de

● 22. Jahrgang ● Nummer 2 ● November 2013 ● ISSN 1431-1623

Mit finanzieller Unterstützung der

- 1.) Firma Allergan, Ettlingen
- 2.) Firma Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Das Benotungssystem lautet wie folgt:

- ***** Exzellente Arbeit, die bahnbrechende Neuerungen beinhaltet oder eine ausgezeichnete Übersicht bietet
- **** Gute experimentelle oder klinische Studie
- *** Gute Studie mit allerdings etwas geringerem Innovationscharakter
- ** Studie von geringerem klinischen oder experimentellen Interesse und leichteren methodischen Mängeln
- * Studie oder Übersicht mit deutlichen methodischen oder inhaltlichen Mängeln

Inhalt:**Seite:**

1. Migräne, Epidemiologie	4
2. Migräne, Klinik	8
3. Migräne, Genetik	16
4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente	18
5. Migräne, Akuttherapie	21
6. Clusterkopfschmerz	25
7. Andere Kopfschmerzen	31
8. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel	33

© 2013

Das Werk einschließlich seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser der Kopfschmerz-News,

mit dieser Ausgabe der Kopfschmerz-News wird der 22. Jahrgang dieses kritischen Mediums beendet. Ich möchte mich bei dieser Gelegenheit bei allen Autoren bedanken, die für die Kopfschmerz-News im Jahr 2013 referiert haben. Mein besonderer Dank gilt Herrn Zwarg für die Redaktion der Kopfschmerz-News.

Die Kopfschmerz-News wären natürlich nicht möglich, wenn sie nicht von den Firmen Allergan in Ettlingen und Bayer-Vital in Leverkusen unterstützt würden.

Ich wünsche Ihnen eine interessante Lektüre beim Lesen der Kopfschmerz-News.

Essen, im November 2013

H. C. Diener

1. Migräne, Epidemiologie

Teilergebnisse der Women's Health Study

Seit langem ist eine Assoziation zwischen Migräne und Depression bekannt. In dieser großen epidemiologischen Studie zeigt sich, dass das Risiko einer sich neu manifestierenden Depression bei Patienten mit Kopfschmerzen erhöht ist.

**** Rist PM, Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, headache, and the risk of depression: Prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2013;33(12):1017-1025.

Zusammenfassung:

Dieser Zusammenhang besteht in beide Richtungen, d. h. Menschen mit einer Migräne haben ein höheres Risiko an einer Migräne zu leiden und umgekehrt. Die meisten Untersuchungen zu diesem Thema stützen sich auf Fall-Kontroll-Studien. Inzidenzstudien mit neu aufgetretenen Erkrankungen gibt es allerdings bisher wenig. Die Autoren haben für diese Analyse 36.016 Frauen in der Women's Health Study identifiziert, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in dieses prospektive Register keine Depression aufwiesen. Die Women's Health Study war eine große randomisierte Studie, die den Einfluss von Aspirin und Vitamin E in der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen und malignen Tumoren

untersuchte. Zum Einschluss mussten die Frauen über 45 Jahre alt sein und in einem Gesundheitsberuf arbeiten. In der Studie wurde auch erfasst, ob die Frauen unter Migräne oder Kopfschmerzen litten. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses berichteten 5115 Frauen, dass sie nicht migränöse Kopfschmerzen hatten, 1805 Migräne mit Aura, 2723 Migräne ohne Aura und 1896 berichteten früher unter einer Migräne gelitten zu haben. Während des 14-jährigen Beobachtungszeitraumes trat bei 3833 Frauen eine Depression neu auf. Das relative Risiko für eine Depression betrug 1,44 für nicht migränöse Kopfschmerzen, 1,53 für Migräne mit Aura, 1,40 für Migräne ohne Aura und 1,56 für eine Vorgeschichte mit Migräne

verglichen mit den Frauen, die nicht unter Kopfschmerzen leiden.

Kommentar:

Diese sehr große und wichtige Langzeitstudie zeigt, dass auch das Neuauftreten einer Depression mit Kopfschmerzen assoziiert ist. Das höchste Risiko besteht wie in den Fall-Kontroll-

Studien bei Frauen die unter einer Migräne mit Aura leiden. Für epidemiologische und Therapie-Studien ist es außerordentlich wichtig, diese Komorbidität zu beachten. Frauen mit der Kombination aus Migräne und Depression haben auch eine schlechtere Prognose bzgl. der Langzeittherapie. (HCD)

Unterschiede in den Risikofaktoren für die Erkrankung an einer chronischen Migräne im Vergleich zu chronischen Spannungskopfschmerzen.

Lange Jahre herrschte die Meinung vor, dass die häufigste Form des primären chronischen täglichen Kopfschmerzes, der chronische Spannungskopfschmerz ist. Mit der Einführung der chronischen Migräne in die IHS Klassifikation 2004 hat sich diese Sicht geändert auch wenn die chronische Migräne von einigen noch nicht als eigenständige Kopfschmerzkrankung akzeptiert wird. Es ist daher interessant zu untersuchen, ob sich die Risikofaktoren, die mit dem Auftreten der beiden Erkrankungen korrelieren, unterscheiden oder nicht.

**** Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, Diener HC, Moebus S, Yoon MS. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache. J Headache Pain. 2013;14(1):40.

Zusammenfassung:

Die Autoren aus dem Westdeutschen Kopfschmerz-Zentrum berichten über die Ergebnisse

einer nationalen epidemiologischen Studie, die im Rahmen des BMBF-geförderten Kopfschmerz-Konsortiums durchge-

führt wurde. Insgesamt wurden in drei Regionen (Essen, Münster, Sigmaringen) insgesamt 18000 Personen angeschrieben, von denen 9944 antworteten und 9635 ausgewertet wurden. Neben Fragen zu der Kopfschmerzsymptomatik wurden auch Fragen zu schon aus früheren Studien bekannten Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, Nikotingebrauch, Alkoholkonsum, Übergewicht, Ausbildung, Häufigkeit der Schmerzmittelaufnahme gestellt.

Wesentliche Ergebnisse waren:

Chronische tägliche Kopfschmerzen (KS an mehr als 15 Tagen im Monat) fanden sich bei 2.6%, davon hatten 1.1% eine chronische Migräne (CM) und 0.5% einen chronischen Spannungskopfschmerz (cSK), episodische Kopfschmerzen wurden von 55.5% berichtet (16.6% Migräne, 12.5% episodischer Spannungskopfschmerz). Patienten mit CM waren älter als Patienten mit episodischer Migräne, waren eher weiblich als cSK Patienten, tranken eher weniger Alkohol, rauchten eher mehr (als cSK), waren eher übergewichtig, berichteten häufiger über eine regelmäßige Schmerzmittelauf-

nahme und waren tendenziell besser ausgebildet (als cSK Patienten).

Es finden sich also unterschiedliche Risikoprofile zwischen Patienten mit einer CM und Patienten mit einem cSK

Kommentar:

Die Arbeit ist interessant, da sie erstmals die möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer CM und eines cSK bevölkerungsbasiert untersucht. Erstes wichtiges Ergebnis, welches sich gut mit den publizierten Zahlen aus anderen Ländern deckt, ist, dass die CM mehr als doppelt so häufig ist wie der cSK. Auch die beschriebenen Risikofaktoren entsprechen denen, die schon in anderen Studien beschrieben wurden.

Neu ist aber, dass sich signifikante Unterschiede zwischen CM und cSK zeigen lassen.

Besonders erwähnenswert ist dabei der Unterschied im Medikamentenübergebrauch, der bestätigt, dass insbesondere Migräne-Patienten zu einem Übergebrauch neigen. Übergewicht scheint ebenfalls eher zu einer vermehrten Aktivierung des trigemino-vaskulären Sys-

tems zu führen, als zu einer Aktivierung der Mechanismen, die sich für einen Spannungskopfschmerz verantwortlich zeigen. Ob dieses durch eine vermehrte unterschwellige Entzündungsreaktion bedingt ist, ist unklar. Die Befunde bzgl. des Rauchens und des Alkoholkonsums sind ebenfalls durch Ergebnisse anderer Studien unterstützt, wobei nicht klar ist, ob Rauchen ein Risikofaktor für die

Migräne ist oder die Migräne ein Risikofaktor für vermehrtes Rauchen ist, Daten aus Norwegen unterstützen letztere Annahme.

Insgesamt unterstützt die Arbeit die Annahme, dass die CM wahrscheinlich die häufigste Form des chronischen Kopfschmerzes ist und sich klar vom chronischen Spannungskopfschmerz unterscheiden lässt. (AS)

2. Migräne, Klinik

Die Ursache für infantile Koliken liegt womöglich im Kopf.

Die vorliegende Fall-Kontroll-Studie wirft den Verdacht auf, dass eine Assoziation zwischen infantilen Koliken und einer Migräne besteht. Die Migräne beginnt also mitunter schon in den ersten Lebensmonaten

**** Romanello S, Spiri D, Marcuzzi E, Zanin A, Boizeau P, Riviere S, Vizeneux A, Moretti R, Carbajal R, Mercier J-C, Wood C, Zuccotti GV, Crichiutti G, Alberti C, Titomanlio L. Association Between Childhood Migraine and History of Infantile Colic. JAMA 2013; 309:1607-1612

Zusammenfassung:

Infantile Koliken treten in den ersten Lebensmonaten bei 5-19% der Babys auf und führen dazu, dass die Säuglinge ohne erkennbaren Grund immer wieder über Stunden schreien und nicht beruhigt werden können.

Die Ursache für infantile Koliken ist nicht bekannt. Ein Zusammenhang mit Migräne wird schon lange vermutet

Die meisten Experten vermuten intestinale Störungen. Retrospektive Arbeiten haben

allerdings bereits 1997 und 2001 einen Zusammenhang mit Migräne vermutet. Die vorliegende Fall-Kontrollstudie wurde in 3 Schwerpunktkliniken an 208 Kindern, die sich konsekutiv in einer Notaufnahme wegen Migräne vorstellten, 471 Kindern, die die Notaufnahme wegen eines leichten Traumas aufsuchten und an 120 weiteren Kindern mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp durchgeführt. Deren Eltern wurden mittels eines Fragebogens über das Auftreten infantiler Koliken befragt und die erhobenen Daten an-

hand des nationalen Gesundheitspass des jeweiligen Kindes abgeglichen. Kinder mit Migräne hatten im Säuglingsalter signifikant häufiger infantile Koliken als die beiden Kontrollgruppen: 72,6% der Kinder mit Migräne (73,9% Migräne ohne Aura, 69,7% Migräne mit Aura), 35% der Kinder mit Spannungskopfschmerz und 26,5% der Kinder mit leichtem Trauma hatten in der Vorgeschichte infantile Koliken. Die Odds Ratio lag in der Gruppe der Kinder mit Migräne vs. der Kontrollgruppe mit Trauma bei 6,61 und in der Gruppe mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp vs. zur Kontrollgruppe mit Trauma bei 1,46. Bei Patienten mit Migräne ohne Aura (Odds Ratio 7,01) war die Assoziation höher als bei Kindern mit Aura (Odds Ratio 5,73).

Durch den Vergleich mit älteren Arbeiten wird der Zusammenhang erhärtet

Die Ergebnisse lassen sich mit denen älterer Arbeiten

vereinbaren und erhärten somit den Verdacht, dass es sich bei den infantilen Koliken um ein weiteres Migräneäquivalent, wie der gutartige paroxysmale Tortikollis, der gutartige kindliche Schwindel, das zyklische Erbrechen oder die abdominelle Migräne handeln könnte. Die Autoren spekulieren, ob die infantilen Koliken auf einer Sensibilisierung der terminalen Nervenendigungen im Darm, möglicherweise CGRP vermittelt, handeln könnte.

Die Arbeit untermauert die Assoziation von infantilen Koliken und Migräne. Die 2. Kontrollgruppe der Kinder mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp legt nahe, dass die Assoziation spezifisch für die Migräne ist. In Längsschnittuntersuchungen muss nun bei Kindern mit infantilen Koliken das Auftreten einer Migräne bzw. weiterer Migräneäquivalente prospektiv erfasst werden.

Kommentar:

Die Arbeit liefert wichtige und belastbare Daten, die auf einen Zusammenhang zwischen infantilen Koliken und der Migräne hinweisen.

Eine gemeinsame Pathophysiologie der Erkrankungen könnte neue Ansatzpunkte für die bislang unbefriedigende Behandlung der infantilen Koliken liefern.

Unstillbares Schreien eines Babys überfordert viele Eltern. Man geht davon aus, dass die Kinder deswegen oft geschüttelt werden. In den

USA gilt das Schütteltrauma als die häufigste Todesursache bei körperlicher Kindesmisshandlung und als Grund für die meisten bleibenden Behinderungen bei Kleinkindern. Eine kanadische Studie ergab, dass zwei Drittel der überlebenden Kinder schwere Langzeitschäden zeigten. Ob sich die infantilen Koliken mit Migräne-spezifischen Substanzen lindern lassen oder gar auf eine Migräneprophylaxe ansprechen, sollte nun rasch geprüft werden. (SF)

Die Migräne Aura

In der derzeit gültigen internationalen Kopfschmerzklassifikation wird die Dauer der typischen (nicht-hemiplegischen) Migräneaura mit maximal 60 Minuten angegeben. Dauert eine ansonsten typische Migräneaura länger, ist die Diagnose einer „wahrscheinliche Migräne“ zu stellen.

*** Viana M, Sprenger T, Anelova M, Goadsby PJ. The typical duration of migraine aura: a systematic review. Cephalalgia 33(7)483-490.

Zusammenfassung:

Die Autoren zweifeln aufgrund ihrer klinischen Erfahrung daran, dass es sich bei einer Migräneaura, die länger als 60 Minuten dauert, nur mehr um eine wahrscheinliche Migräne handelt. Aus diesem Grund gingen sie durch eine Literatursuche der Frage nach, wie häufig eine typische Migräneaura länger als 60 Minuten dauert.

Es wurde mit Hilfe von PubMed und EMBASE eine systematische und umfassende Literatursuche betrieben

In der Literatursuche wurden die folgenden Suchbegriffe verwendet: Migräneaura, Migräne mit Aura in Kombination mit Dauer, prolongiert, Charakteristika, Merkmale, atypisch, typisch. Es wurden englisch-, deutsch- und italienischsprachige Artikel

berücksichtigt. Weiterhin wurde die Bibliographieliste der internationalen Kopfschmerzklassifikation sowie andere Referenzlisten von relevanten Studien durchforstet. Drei Untersucher begutachteten die Abstracts (ein Abstract wurde von je zwei Untersuchern gelesen, bei Unstimmigkeiten auch von dem dritten Untersucher). Bei relevanten Daten wurde das gesamte Manuskript begutachtet. Artikel, die ausschließlich die familiäre oder sporadische hemiplegische, die Basilarismigräne, persistierende Aura oder eine symptomatische Aura behandelten wie auch Einzelfallberichte wurden in der Datenauswertung nicht berücksichtigt.

Mit der oben beschriebenen Suche fanden sich 1751 Publikationen, darunter lediglich 25 Publikationen mit relevanten

Daten. Aus unterschiedlichen Gründen (z.B. bei Prophylaxestudien, ausschließlich Einschluss von Patienten, deren Migräneaura weniger als 60 Minuten dauerte) fanden weitere 15 Studien keinen Eingang in die Endbeurteilung, so dass letztendlich lediglich 10 Studien ausgewertet werden konnten. Unter diesen 10 Studien waren vier prospektive Studien und eine populationsbasierte Studie. Alle anderen Studien hingegen rekrutierten die Patienten aus dem klinischen Setting. Die Anzahl der Patientin variierte in den einzelnen Studien beträchtlich von minimal 11 bis maximal 362 Patienten. Daten von insgesamt 1178 Patienten konnten letztlich ausgewertet werden.

Eine Dauer der Migräneaura von über > 60 Minuten fand sich bei 11.6% bis 36.9% der Patienten

In sechs Studien wurde die Dauer unterschiedlicher Aurasymptome gesondert ausgewertet: die visuellen Aurasymptome dauerten bei 6-10% der Patienten länger als 60 Minuten, wobei bei 3 % die visuelle Aura immer länger dauerte. Die sensiblen Aurasymptome hielten bei 14-

27% der Patienten und die Aura mit Dysphasie bei 17-60% der Patienten länger als 60 Minuten an. In der einzigen prospektiven Studie (mit 56 berichteten Auren) hingegen dauerte die visuelle Aura zwischen 10 und 40 Minuten und die sensible Aura von 3 Minuten bis zu mehreren Tagen.

Da also v.a. nicht visuelle Aurasymptome bei einem beträchtlichen Anteil von Migränapatienten länger als 60 Minuten dauern, schlagen die Autoren vor, in einer zukünftigen Kopfschmerzklassifikation wieder den Begriff der Migräne mit prolongierter Aura einzuführen.

Kommentar:

Im klinischen Alltag hat man den Eindruck, dass eine Migräneaura nicht selten länger als 60 Minuten dauert. Stellt man in diesen Fällen, wie in durch die Kopfschmerzklassifikation vorgesehen, die Diagnose einer wahrscheinlichen Migräne, würde das beim Patienten zu einer Verunsicherung führen, die wiederum das Arzt-Patient Verhältnis nachhaltig beeinträchtigen kann. Es ist erstaunlich, dass in relativ wenigen Studien Angaben zur Dauer der Migräneaura gemacht werden.

Dies sollte dazu anregen, auch Studien zu initiieren, die sich mit scheinbar ganz einfachen klinischen Fragestellungen beschäftigen. Trotz der wenigen Studien, scheint es in Zusammenschau der Literatur mit den klinischen Erfahrungen berech-

tigt, in einer zukünftigen Kopfschmerzklassifikation wieder den Begriff der Migräne mit prolongierter Aura einzuführen, wenn diese länger als 60 Minuten dauert aber ansonsten einer typischen Aura entspricht. (GJS)

Migräne und Hyperintensität der weißen Substanz

Migräne, insbesondere Migräne mit Aura ist mit dem Auftreten von hyperintensiven Läsionen der weißen Substanz assoziiert, ungeklärt ist jedoch bisher, ob es sich hierbei um chronisch progrediente Veränderungen bzw. Mechanismen handelt.

*** Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, Knopman DS, Alonso A, Gottesman RF. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. Neurology. 2013 Oct 8;81(15):1308-13.

Zusammenfassung:

Bei der diagnostischen Abklärung von Migräne, insbesondere Migräne mit Aura fallen bei vielen Patienten subkortikal gelegene Hyperintensitäten in der weißen Substanz auf, die ätiologisch bisher nicht eingeordnet werden konnten. Wenige größere Studien zu dieser Thematik, wie die Dutch-CAMERA-Studie von 2004 konnten darüber hinaus zeigen,

dass die Zahl der Hyperintensitäten mit der Zahl und Frequenz von Migräne-Auren über Jahre hinweg korreliert. Mit anderen Worten:

Je höher die Frequenz der Migräne-Auren, desto zahlreicher die auftretenden Hyperintensitäten.

Die Teilnehmer der Atherosclerosis Risk in Communities

cohort study mit knapp 11.000 Teilnehmern erhielten einen standardisierten Kopfschmerzfragebogen in den Jahren zwischen 1993 und 1995. Eine Subgruppe dieser Studienteilnehmer (n = 1.028) erhielt ferner zwei Kernspintomographien im Abstand zwischen 8 und 12 Jahren. War die Zeit der Kopfschmerzdiagnose bekannt, erfolgte ein weiteres Kernspin zwischen 2004 und 2006. Hyperintensitäten in der weißen Substanz wurden visuell quantifiziert durch semiautomatische volumetrische Analysen. Der Umfang der Hyperintensitäten wurde auf einer Skala zwischen 0 und 9 quantifiziert. Statistisch wurde im Rahmen einer linearen und logistischen Regression eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und vaskulären Risikofaktoren vorgenommen.

Individuen, die unter einer Migräne mit oder ohne Aura litten, waren mit einem 87 % höheren Risiko assoziiert einen White-Matters-Score über 3 zu haben, als Individuen ohne jegliche Kopfschmerzen. Im Durchschnitt hatten Patienten mit Migräne ca. 2,65 cm³ mehr Hyperintensitäten der weißen Substanz als Patienten ohne Kopfschmerzen. Im Hinblick auf die

Veränderungen der Hyperintensitäten im longitudinalen Vergleich, also über einen Zeitraum von mehreren Jahren zeigten sich jedoch keine Unterschiede zwischen Patienten mit Migräne einerseits und Patienten ohne Kopfschmerzen andererseits.

Das Auftreten dieser Veränderungen in der weißen Substanz wird gelegentlich ferner als Demyelinisierungsherde fehldiagnostiziert.

Die Studie bestätigt, dass Migräne mit einer erhöhten Inzidenz an Hyperintensitäten in der weißen Substanz assoziiert ist. Hierbei scheint es sich jedoch nicht um eine chronisch progrediente Entwicklung zu handeln. Vielmehr lassen die Daten vermuten, dass der Umfang der mit Kopfschmerzen assoziierten Hyperintensitäten über die Jahre konstant bleibt und offensichtlich mit Vorgängen in früheren Abschnitten des Lebens assoziiert ist, als mit Vorgängen in späteren Abschnitten des Lebens.

Kommentar:

Die Daten aus dieser großen Kohortenanalyse sind spannend und bestätigen die Ergebnisse früherer Studien, dass häufige

Kopfschmerzauraen mit einer vermehrten Inzidenz an Hyperintensitäten der weißen Substanz assoziiert sind. Diese Studie zeigt allerdings nicht nur eine Assoziation bei Patienten mit Migräne mit Aura, sondern für Patienten mit Migräne grundsätzlich, wobei kein Unterschied zwischen den Migränetypen bestand. Eigentliche Botschaft der Untersuchung ist jedoch, dass es sich hierbei nicht um einen chronisch progredienten Prozess handelt, der vielfach vermutet wurde. Offensichtlich entstehen die Hyperintensitäten tatsächlich in früheren Abschnitten des Lebens und bleiben dann relativ konstant.

Pathophysiologisch bleibt jedoch leider unklar, wie diese Hyperintensitäten tatsächlich entstehen. Die Daten widersprechen allerdings kürzlich veröffentlichten 9-Jahres-Follow-Up-Daten der holländischen CAMERA-Studie, die zeigte, dass Migräne mit einer signifikanten Progression der Hyperintensitäten in der weißen Sub-

stanz zumindest bei Frauen assoziiert war. Möglicherweise sind diese Unterschiede jedoch darauf zurück zu führen, dass die CAMERA-Studie einen größeren Anteil von jungen Patienten mit hochaktiver Migräne zu Beginn der Studie eingeschlossen hatte. Beiden Studien gemein bleibt jedoch die Erkenntnis, dass es sich hierbei um Veränderungen in früheren Abschnitten des Lebens handelt. Völlig unklar bleibt außerdem, ob eine spezifische prophylaktische Medikation Einfluss auf die Entwicklung von Hyperintensitäten hat. Pathophysiologisch darf ferner spekuliert werden, dass Migräne zwar zweifellos zunächst eine Fehlsteuerung des zentralen antinozizeptiven Systems ist, aber dennoch spezifische Mechanismen im Gehirnparenchym, am ehesten vaskuläre Mechanismen im Zusammenspiel zwischen Endothel und glatter Gefäßmuskulatur dazu führen, dass Hyperintensitäten, die insbesondere in FLAIR-Sequenzen erkennbar sind, entstehen. (VL)

3. Migräne, Genetik

In einer großen genomweiten Analyse konnten weitere verdächtige Genloci für die Migräne identifiziert werden.

In den letzten Jahren gibt es erhebliche Fortschritte in der Genetik der Migräne mit und ohne Aura. Initial wurden 3 Genloci für die hemiplegische Migräne identifiziert. In den letzten Jahren kamen dann auch mehrere Genloci zum Vorschein die mit Migräne mit und ohne Aura korrelieren.

***** Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, Kallela M, Malik R, de Vries B, Terwindt G, Medland SE, Todt U, McArdle WL, Quaye L, Koironen M, Ikram MA, Lehtimäki T, Stam AH, Ligthart L, Wedenoja J, Dunham I, Neale BM, Palta P, Hamalainen E, Schürks M, Rose LM, Buring JE, Ridker PM, Steinberg S, Stefansson H, Jakobsson F, Lawlor DA, Evans DM, Ring SM, Färkkilä M, Artto V, Kaunisto MA, Freilinger T, Schoenen J, Frants RR, Pelzer N, Weller CM, Zielman R, Heath AC, Madden PA, Montgomery GW, Martin NG, Borck G, Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Williams FM, Hartikainen AL, Pouta A, van den Ende J, Uitterlinden AG, Hofman A, Amin N, Hottenga JJ, Vink JM, Heikkilä K, Alexander M, Muller-Myhsok B, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Aromaa A, Eriksson JG, Traynor BJ, Trabzuni D, Rossin E, Lage K, Jacobs SB, Gibbs JR, Birney E, Kaprio J, Penninx BW, Boomsma DI, van Duijn C, Raitakari O, Jarvelin MR, Zwart JA, Cherkas L, Strachan DP, Kubisch C, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Dichgans M, Wessman M, Smith GD, Stefansson K, Daly MJ, Nyholt DR, Chasman DI, Palotie A; North American Brain Expression Consortium; UK Brain Expression Consortium; International Headache Genetics Consortium. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. Nat Genet. 2013;45(8):912-917

Zusammenfassung:

Die Autoren berichten hier eine Meta-Analyse von 29 Studien,

die eine genomweite Analyse bei 23.285 Patienten mit Migräne und 95.425 Kontrollen vor-

nahmen. Dabei wurden 12 Genloci identifiziert, von denen 5 neu sind. Bei einem der Genloci handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor der zyklisches ATP reguliert. Bei den anderen Genloci ist die genaue Bedeutung noch nicht bekannt. Bei einem Teil der neuen Genloci besteht eine Assoziation mit Matrix metalloproteinasen.

Kommentar:

Diese Meta-Analyse zeigt, dass es im Moment 12 Genloci gibt, die signifikant mit Migräne mit und ohne Aura assoziiert sind. Zwei der Genloci zeigen nur eine Assoziation bei Patienten

die in Kopfschmerzambulanzen und Krankenhäusern diagnostiziert wurden. Dies weist darauf hin, dass diese Gene möglicherweise bei Patienten mit besonders schwerer Migräne eine Rolle spielen. Weitere Konsequenz wäre jetzt, die Proteine zu identifizieren, die durch die entsprechenden Gene exprimiert werden und wenn möglich, transgene Mäuse zu erzeugen um die physiologischen Konsequenzen der Veränderungen untersuchen zu können. Erst wenn dies geschieht, wird es möglich sein, neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. (HCD)

4. Migräne, Pathophysiologie, Tierexperimente

Photophobie und lateralisierter Kopfschmerz im Tiermodell der hemiplegischen Migräne

In einem bereits lange beforschten transgenen Mausmodell der familiären hemiplegischen Migräne konnten nun mit aufwändigen Verhaltensuntersuchungen Photophobie und klare Hinweise für lateralisierten Kopf- bzw. Gesichtsschmerz gefunden werden. Da diese Symptome durch Morphin und Rizatriptan vermindert wurden, gehen die Autoren davon aus, dass man hier zum ersten Mal von einem echten Migräneschmerzmodell sprechen kann, welches sich zur Prüfung neuer Migränetherapeutika eignet.

***** Chanda ML, Tuttle AH, Baran I, Atlin C, Guindi D, Hathaway G, Israelian N, Levenstadt J, Low D, Macrae L, O'Shea L, Silver A, Zendegui E, Mariette Lenselink A, Spijker S, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Mogil JS. Behavioral evidence for photophobia and stress-related ipsilateral head pain in transgenic *Cacna1a* mutant mice. *Pain* 2013 Aug;154:1254-1262

Zusammenfassung:

Das transgene Mausmodell der familiären hemiplegischen Migräne (FHM), das durch knock-in von humanen FHM-1 Mutationen (R192Q oder S218L) generiert wurde, hat der Arbeitsgruppe des Leiden University Medical Center um Arn van den Maagdenberg und Michel Ferrari schon mehrere spektakuläre Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Migräne eingebracht. Nun kooperierten sie mit den Verhaltensspezialisten um Jeff

Mogil an der McGill University in Montreal, die sich mit einer Batterie spezifischer Tests diesen „Migränemäusen“ annahmen. Auf ein verstärktes photophobisches Verhalten der Mutanten wurde geschlossen, weil sie im Vergleich zu den wildtypischen Mäusen die beleuchteten Gänge eines speziellen Hochlabyrinths häufiger mieden, wobei keine Unterschiede in den üblicherweise als Kontrolle verwendeten Angstparametern auftraten.

Während verschiedene Schmerzschwellentests keine Unterschiede zu Tage brachten, wurden Unterschiede im Spontanverhalten der Mutanten bezüglich des Gesichts deutlich, insbesondere beim verstärkten Putzverhalten und dem Augenblinzeln, und zwar bevorzugt dann, wenn die Tiere durch Fixieren gestresst wurden. Diese Verhaltensweisen waren bei den „Migränemäusen“ nicht nur stärker ausgeprägt, sondern auch lateralisiert, und sie traten interessanterweise bei weiblichen Tieren häufiger auf als bei männlichen. Diese Hinweise auf spontane Kopf- bzw. Gesichtsschmerzen konnten sowohl durch Morphin als auch durch Rizatriptan aufgehoben werden. Da zudem die Verhaltensauffälligkeiten bei den S218L-Mutanten häufiger auftraten als bei den R192Q-Tieren, was die unterschiedlich starke Ausprägung des Krankheitsbildes bei den entsprechenden Gendefekten des Menschen reflektiert, schließen die Autoren daraus, dass diese Verhaltensmodelle in Teilen die Pathophysiologie der Migräne recht genau widerspiegeln.

Kommentar

Die sehr seltene familiäre hemiplegische Migräne vom Typ 1 (FHM-1) beruht auf Mutationen im Gen *Cacna1a*, welches für die α_1 -Untereinheit des spannungsgesteuerten Calciumkanals $Ca_v2.1$ kodiert. Die Migräneanfälle gehen mit einer Aura und der krankheitstypischen Hemiparese einher. Diese Symptome werden durch die verstärkte Leitfähigkeit eines Calciumkanals erklärt und können auch im Tiermodell ausgelöst werden. Durch die klinische Ähnlichkeit der hemiplegischen mit der epidemischen Migräne mit Aura hat man dieses Tiermodell bereits für viele grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen verwendet, um zum Beispiel den Zusammenhang der Cortical Spreading Depression (CSD) mit der Migräneaura zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit werden erstmals klare Hinweise auf Photophobie und unilaterale Gesichts- oder Kopfschmerzen in diesem Tiermodell gefunden, die zudem einen Zusammenhang mit der Stressreaktion des Tieres als vermuteter Auslöser der Symptomatik erkennen lassen, wie dies auch bei Migräne vorkommt.

Die Autoren hoffen, dass mit diesem Mausmodell weitere Erkenntnisse zum Verständnis der Migräne gewonnen werden können und dass sich das Modell für die Prüfung neuer Therapeutika zur Behandlung der Migräne eignet. Es ist allerdings auch hier kritisch anzumerken, dass der hemiplegischen Migräne ein sehr spezieller Defekt zu Grunde liegt, der bei der epidemischen Migräne nicht vorliegt, so dass lediglich die klinische Symptomatik sehr ähnlich ist.

Weiterhin wurden die Untersuchungen im „interiktalen“ Zustand der Maus vorgenommen, während bei den Migräneklienten die entsprechende Symptomatik weitgehend auf die iktalen Phasen beschränkt ist. Dass sowohl Morphin als auch das spezifische Migränetherapeutikum Rizatriptan die Symptomatik verbessern konnte, spricht dennoch dafür, dass sich die Hoffnungen der Autoren erfüllen könnten. (KM)

5. Migräne Akuttherapie

Die Rolle von Aspirin in der Migränetherapie

Von der Gruppe um Andrew Moore und Henry McQuay aus Oxford, die auch schon die überarbeitete Fassung des Cochrane Review zu „Acetylsalicylsäure (ASS) zur Behandlung der akuten Migränekopfschmerzen bei Erwachsenen“ vom April diesen Jahres publiziert haben, liegt nun auch eine Kurzfassung dieses Textes vor

*** Kirthi V, Derry S, Moore RA, McQuay H. Aspirin for acute migraine headaches in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(5):585-586.

Zusammenfassung:

Ziel des Cochrane Review war, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Einzeldosis von 900 bis 1000 mg ASS allein oder in Kombination mit einem Antiemetikum gegenüber Placebo und anderen medikamentösen Behandlungsalternativen der akuten Migräneattacke zu analysieren.

Literaturrecherchen in Cochrane CENTRAL, MEDLINE und EMBASE

Es wurden randomisierte, doppelblinde, placebo- oder

verumkontrollierte klinische Studien zur Behandlung einzelner Migräneattacken, gemäß IHS Klassifikation, identifiziert. Einschlusskriterien waren ein Mindestalter der Studienteilnehmer von 18 Jahren, mindestens 10 Studienteilnehmer pro Studienarm, dichotome Daten für mindestens einen Studienendpunkt und eine adäquate Auswaschperiode zwischen den Behandlungen bei Cross-over Studien. Antiemetika konnten bis eine halbe Stunde vor Einnahme der Prüfmedikation eingenommen werden, ebenso in Form

eines Kombinationspräparates mit ASS. Insgesamt wurden 13 Studien mit 4222 Studienteilnehmern, die mindestens drei von fünf möglichen Punkten des Qxford Quality Score erfüllten, in die Analyse einbezogen.

Für die folgenden Endpunkte war ASS einer Placebobehandlung überlegen.

ASS allein hat eine NNT (number needed to treat) von 8,1 für Schmerzfreiheit nach zwei Stunden, von 4,9 für Schmerzlinderung nach zwei Stunden und in der Kombination von 900 mg ASS plus Metoclopramid ein NNT von 6,2 vs. Placebo. Auch die Begleitsymptomatik der Migräne wie Übelkeit, Erbrechen, Licht- und Lärmempfindlichkeit wurde durch ASS im Vergleich zu Placebo reduziert. Eine zusätzliche Einnahme von Metoclopramid verringerte Übelkeit und Erbrechen stärker als ASS allein.

Die Nebenwirkungen waren meist geringfügig und vorübergehend

Die ASS Einnahme ist mit einer NNH (number needed to harm) von 30 nur wenig häufiger als bei Placebo. Verglichen mit Sumatriptan in Dosierungen von 100 und 50 mg war eine ASS Behandlung lediglich 100 mg Sumatriptan im Endpunkt Schmerzfreiheit nach zwei Stunden unterlegen.

Kommentar:

Der Review von Kirthi et al. enthält zwar keine wirklich neuen Informationen, gibt aber doch einen guten Kurzüberblick zu ASS in der Behandlung der akuten Migräneattacke. Als Limitierungen ihrer Analyse führen die Autoren selbst an, dass für einige Berechnungen die Fallzahlen sehr gering waren und deshalb mit Unsicherheiten behaftet sind. Die Autoren bestätigen mit Bewertung von ASS als Mittel der 1. Wahl für diese Indikation die einschlägigen Therapieempfehlungen.

lungen der letzten Jahre. Leider wurde ASS lediglich mit Sumatriptan verglichen, Vergleiche mit andern, gerade in der Selbstmedikation häufig verwendeten Analgetika wie Ibuprofen oder der Kombination aus ASS, Paracetamol und Coffein fehlen. In diesem

Zusammenhang fordern die Autoren weitere Studien, in denen ASS beispielsweise mit NSAID oder auch anderen Triptanen direkt verglichen wird. Diesem Ansinnen kann man sich uneingeschränkt anschließen. (GH)

Kortikosteroide in der Prävention des Wiederkehrkopfschmerz

Akute Migräneattacken sind häufige Krankheitsbilder in der Notaufnahme. Die Autoren untersuchten in einer Meta-Analyse den Einfluss von intravenösen und oralen Kortikosteroiden auf die Häufigkeit eines Wiederkehrkopfschmerzes.

*** Huang Y, Cai X, Song X, Tang H, Huang Y, Xie S, et al. Steroids for preventing recurrence of acute severe migraine headaches: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2013;20(8):1184-90. Epub 2013/04/13.

Zusammenfassung:

Der Wiederkehrkopfschmerz 24-72 Stunden nach initialer Behandlung ist ein häufiges Problem (23-87%) in der Behandlung von Migränapatienten. In der Pathophysiologie der Migräne wird u.a. die perivaskuläre neurogene Entzündung als ursächlicher Mechanismus diskutiert. Huang et al. untersuchten in einer Meta-Analyse 8 randomisierte kontrollierte Stu-

dien, die sie aus 7851 potentiell relevanten Artikeln identifizierten. Es wurden die Daten zu 905 Patienten ausgewertet. Alle Patienten erhielten Kortikosteroide (intravenös: 827 Patienten, Dexamethason 10-24mg; oral: 78 Patienten, Dexamethason 10mg oder Prednison 40mg) oder Placebo in Kombination zur Standardtherapie.

Informationen über die Standardtherapie sind nicht erhältlich

Es wurde die Häufigkeit von moderaten bis schwerem Wiederkehrkopfschmerz nach 24, 48 und/oder 72 Stunden ausgewertet. Kortikosteroide in Kombination zur Standardtherapie scheinen einen positiven Effekt auf die Häufigkeit eines moderaten bis starken Wiederkehrkopfschmerzes zu zeigen. Die NNT lag bei 10 (orale und intravenöse Therapie) bzw. 8 (nur intravenöse Therapie), wobei der Unterschied zwischen beiden Therapieformen nicht signifikant war. Es zeigte sich kein Effekt auf das Wiederauftreten des Kopfschmerzes an sich (RR = 1.11; 95% CI = 0.94-1.32). Höhere Dosierungen von Dexamethason (über 15mg) scheinen (nicht signifikant) besser wirksam zu sein. Neben Schwindel wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen berichtet.

Kommentar:

Die Meta-Analyse zeigt, dass eine orale oder intravenöse Be-

handlung mit Kortikosteroiden in Kombination mit einer Standardtherapie die Häufigkeit eines mittelschweren oder schweren Wiederkehrkopfschmerzes nach 24-72 Stunden reduzieren kann. Somit kann möglicherweise das wiederholte Aufsuchen der Notaufnahme verhindert werden. Hier scheint die orale Behandlung mit der intravenösen gleichwertig zu sein, wobei höhere Dosierungen über 15mg Dexamethason einen besseren Effekt zeigen. Es erscheint damit sinnvoll, die Akuttherapie in der Notaufnahme um 15-24mg Dexamethason (oral oder intravenös) zu ergänzen. Die Patienten sollten anschließend jedoch dringend einer neurologischen Behandlung zugeführt werden um die orale Selbstmedikation zu verbessern. Aufgrund der Nebenwirkungen bei häufigen Kortisoneinnahmen, erscheint die zusätzliche Gabe von oralem Kortison in der häuslichen Umgebung nur bei Patienten mit therapierefraktärem Wiederkehrkopfschmerz sinnvoll. (KR)

6. Clusterkopfschmerz

Die Stimulation des Ganglion sphenopalatinum könnte eine vielversprechende neue Therapiemethode sein.

Clusterkopfschmerz ist durch ausgeprägte autonome Begleitsymptome gekennzeichnet. Diese werden unter anderem durch das Ganglion sphenopalatinum und dem Parasympathikus vermittelt. In der Vergangenheit gab es immer wieder Hinweise darauf, dass eine Lokalanästhesie des Ganglion sphenopalatinum vorübergehend zu einer Reduktion von Cluster-Attacken führt.

**** Schoenen J, Jensen RH, Lantéri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. Cephalalgia. 2013;33(10):816-830.

Zusammenfassung:

Aus den Vorerfahrungen der Applikation von Lokalanästhetika in das Ganglion sphenopalatinum resultierte eine neue Technik bei der im Rahmen einer kleinen Operation eine Stimulationselektrode in das Ganglion sphenopalatinum implantiert wird und dann mit Hilfe eines transkutanen Stimulators erregt wird. Das Therapiekonzept wurde jetzt in einer multizentrischen Studie mit deutscher Beteiligung untersucht. In Deutschland nahmen Hamburg und Essen an der Studie teil. Eingeschlossen wurden in die

Studie 32 Patienten mit Therapie-refraktärem Clusterkopfschmerz. Darunter werden Patienten verstanden, mit denen ein chronischer Clusterkopfschmerz besteht der weder auf Akut-Therapie noch auf prophylaktische Behandlung anspricht.

Im Rahmen der Studie erhielten die Patienten drei Arten von Stimulationen. Der Stimulator vermittelte entweder die volle Reizintensität, eine Reizintensität die nicht wahrgenommen werden konnte und eine Scheinstimulation. Die einzelnen Sti-

mulationsarten waren zufällig verteilt. Der primäre Endpunkt war eine Schmerzlinderung 15 Minuten nach der Stimulation. Außerdem wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Operation ausgewertet. Von den 32 Patienten die in die Studie aufgenommen wurden, vollendeten 28 die Studienperiode. Die Patienten behandelten 190 Cluster-Attacken mit der vollen Stimulation, 184 mit der unterschwelligen Stimulation und 192 mit der Scheinstimulation. Bei der vollen Stimulation entstehen Parästhesien, die die Patienten verspüren.

Besserung in der Akutphase und zum Teil auch prophylaktische Wirkung

Eine signifikante Besserung der Schmerzen wurde bei 67,1% der Attacken erreicht, die mit der normalen Stimulation behandelt wurden. Bei der Scheinbehandlung und bei der unterschwelligen Behandlung war dies nur bei 7,3% der Attacken der Fall. Interessant war auch die Beobachtung, dass bei einem Teil der Patienten die mehrere Attacken behandelten, offenbar auch die Attackenfrequenz zurückging. Fast alle Patienten hatten

während und nach der Operation vorübergehend Sensibilitätsstörungen im zweiten Trigeminusast zum Teil verbunden mit Missempfindungen. Bei 2/3 der Patienten klangen diese Nebenwirkungen innerhalb von 3 Monaten ab.

Kommentar:

Bei der Stimulation des Ganglion sphenopalatinum handelt es sich um eine neue invasive Therapie an therapierefraktären Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz. Die transkutane Stimulation zeigt eine gute Wirkung bei der Behandlung von akuten Cluster-Attacken. Darüber hinaus gibt es ein Trend für eine prophylaktische Wirkung der Stimulation, die im Moment in einer weiteren Studie evaluiert wird. Bezüglich des Studiendesigns muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass nur die Hälfte der Patienten mehr als 3 Attacken behandelte. Außerdem führt die Implantation bei fast allen Patienten zu Sensibilitätsstörungen und Missempfindungen im zweiten Trigeminusast, die bei einigen wenigen Patienten auch anhalten. Hinzukommen die nicht unerheblichen Kosten der Reizelektrode, des Stimulators und des operativen Eingriffes. Ob diese

Methode auch zu einer Langzeitverbesserung von Patienten mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz führt, muss sich

durch die jetzt noch laufenden Verlaufsuntersuchungen zeigen. (HCD)

Die Rolle von Candesartan in der Clustertherapie

Dies ist eine sehr interessante Studie die eine neue, andere Therapiemöglichkeit des Clusterkopfschmerzes untersucht. Neue Medikamente sind wichtig und notwendig in der Behandlung dieser zwar seltenen aber äußerst behindernden primären Kopfschmerzerkrankung

**** Tronvik E, Wienecke T, Monstad I, Dahlof C, Boe MG, Tjensvoll AB, Salvesen R, Zwart JA, Jansson AO, Stovner LJ. Randomised trial on episodic cluster headache with angiotensin II receptor blocker. *Cephalalgia* 2013; 33(12):1026-1034.

Zusammenfassung:

Diese placebo-kontrollierte, multizentrische, internationale Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Angiotensin II Rezeptorblockers Candesartan (Atacand) 16 mg und 32 mg tgl. Es zeigte sich eine Reduktion der Clusterkopfschmerzattacken unter Candesartan nach drei Wochen um 61% in der Verumgruppe und 38% in der Placebogruppe. Dies war statistisch nicht signifikant. Im weiteren Verlauf der Studie zeigte sich allerdings eine deutlichere Reduktion der

Attackenfrequenz unter Candesartan, so dass eine größere Studie mit mehr Patienten und damit größerer statistischer Aussagekraft angedacht ist. Insgesamt wurden 40 Patienten randomisiert. 24 in die Candesartangruppe und 16 in die Placebogruppe. 19 Patienten unter Candesartan vs. 13 Patienten in der Placebogruppe beendeten die Studie. Häufigste Nebenwirkungen waren orthostatische Reaktionen und Schwindel (N=4), sowie Müdigkeit (N=8).

Kommentar:

Obwohl die primäre Zielvariable negativ war und somit die Studie als negativ gewertet werden muss, zeigten sich in der post-hoc Analyse der Daten doch hoffnungsvolle Ergebnisse die sicher eine größer angelegte, multizentrische Studie rechtfertigen. Die Verträglichkeit auf dem Boden der berichteten Nebenwirkungen dieser Studie ist sicher sehr gut und wäre eine echte Bereicherung des therapeutischen Spektrums des Clus-

terkopfschmerzes. Der Wirkmechanismus bleibt bisher unklar, aber die Autoren spekulieren über eine mögliche Beteiligung des Ncl. supraclivarius des Hypothalamus als Effektororgan der Angiotensin II Blockade. Durch Regulation der Angiotensin II Ausschüttung könnte so ein Effekt auf die zirkadiane Rhythmik und Attackenfrequenz des Cluster Kopfschmerzes ausgeübt werden. (MO)

ONS eine kostspielige Behandlungsoption bei ansonsten nicht behandelbaren chronischen Clusterkopfschmerzen.

Die Autoren aus dem Westdeutschen Kopfschmerz-Zentrum berichten über ihre Erfahrungen mit der bilateralen Stimulation des Nervus occipitalis (ONS). Die monozentrisch erhobene Ergebnisse für die invasive, bilaterale ONS bei 24 Patienten mit einem chronischen, therapierefraktären Clusterkopfschmerz (CCK) bzw. chronischen Migräne (CM)

*** Mueller O, Diener HC, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, Gaul C.: Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: A critical analysis of direct treatment costs and complications. Cephalalgia. 2013 Jun 28

Zusammenfassung:

Die Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 5 und 47 Monaten. Bevor der Stimulator im-

plantiert wurde, wurde eine bis zu 30 Tage dauernde Testphase vorgeschaltet und nur die Responder in dieser Testphase er-

hielten einen implantierten Stimulator. Nach 3 Monaten wurden 89% der Patienten als Responder klassifiziert, zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung wurden noch 78% als Responder eingeordnet. Die 3 Patienten mit CM berichteten von einer Reduktion der Kopfschmerz tage von 27/Monat auf 20/Monat, 2 von 3 brauchten auch weniger Triptane, alle berichteten eine Reduktion der Attackendauer um 50%. Patienten mit einem CCK hatten im Durchschnitt vor der Implantation 5 Attacken pro Tag, nach der Operation 3 Attacken. Der Triptanverbrauch reduzierte sich von täglich 1,5 Dosen im Durchschnitt vor, auf 0,9 nach der Implantation.

13 der CCK erlebten erstmalig auch für Tage eine Attackenfreiheit

Kein Patient wurde aber komplett beschwerdefrei. 21 der 27 Patienten waren mit dem Ergebnis zufrieden. Im Verlauf verlor sich bei einem Patienten die Wirksamkeit der ONS nach sechs Monaten. Komplikationen des Verfahrens wurden in 21 Fällen in 14 analysierten Patienten beobachtet, 13-mal war dabei eine Re-Operation notwendig. Legt man das Deutsche

DRG-System mit den dort verankerten Kostengewichten zu Grunde, so lagen die Gesamtkosten ohne die Kosten der direkten ambulanten Nachsorge im Kopfschmerz-Zentrum bei 28.186,00 €, davon waren 18.741,00 € Kosten für die Elektroden und den Stimulator, 9.445,00 € Krankenhauskosten vor und nach der Operation. Die Jahrestherapiekosten liegen damit in dem Bereich, welcher auch für die DBS bei idiopathischen Parkinson Syndrom veranschlagt wird und ist auf den Verlauf gerechnet niedriger als die verlaufsmodifizierende Therapie bei der MS. Die Kosten für wiederaufladbare Stimulatoren lagen höher als für Batteriestimulatoren (2 Stimulatoren mussten wegen Batterieerschöpfung nach 48 Monaten gewechselt werden).

Kommentar:

Die Arbeit ist wichtig, 1.) werden erstmals Ergebnisse im Verlauf für die ONS bei CCK berichtet. Die Responderrate war mit insgesamt fast 90% in den ersten Monaten und auch fast 80% im Verlauf erfreulich hoch, auch wenn kein Patient wirklich beschwerdefrei wurde. Die Responderrate der 3 implantierten Patienten mit einer CM

war höher als die, die in den größeren Studien für ONS bei CM berichtet wurden. Ursache ist möglicherweise die längere Nachbeobachtung in der hier berichteten Studie.

Eine Reduktion um 7 Tage bei CM entspricht ungefähr der Verbesserung nach 6 Monaten unter Botulinumtoxin

Insgesamt sind aber die berichteten klinischen Besserungen als klinisch bedeutend einzuordnen. Die berichteten Komplikationen und Komplikationsraten entsprechen denen, die auch in den anderen ONS-Studien berichtet wurden. Es scheint gesichert zu sein, dass die Einbringung einer Entlastungselektrode die Häufigkeit der Dislokation reduziert. Eine interessante Beobachtung ist, dass ein Patient unter der Stimulation eine Übelkeit berichtete, die nach Beendigung der Stimulation sistierte. 2.) wird erstmals auch zu den Therapiekosten Stellung genommen. Es ist sinnvoll die Kosten der ONS mit denen für eine Schubprophylaxe bei der MS zu vergleichen, ers-

tens weil die Häufigkeit beider Erkrankungen ähnlich ist und zweitens weil auch beim CCK bis zu 80% der Patienten berentet sind.

Es ist daher aus volkswirtschaftlicher Sicht schon zu vertreten, dass die Therapiekosten vergleichbar sind

Unklar und auch nicht ausreichend begründet wird, warum eine 30 Tage anhaltende Testphase mit noch nicht implantierten Stimulator wirklich sinnvoll und kosten-sparend ist. Andere Zentren implantieren den Stimulator direkt und argumentieren, dass eine Wirkung bei einigen Patienten erst verspätet nach Wochen einsetzt.

Insgesamt ist den Autoren zuzustimmen, dass die ONS eine Therapie mit relativ hohen initialen Kosten und doch einem substantiellen Risiko von Nebenwirkungen ist, die aber bei bis zu 80% Patienten im Langzeitverlauf zu einer bedeutenden Symptomverbesserung führt. (AS)

7. Andere Kopfschmerzen

Einsatz von Botulinumneurotoxin Typ A (BoNT-A) in der Therapie der Trigemineuralgie.

Eine Neue Hoffnung für die Therapie der Trigemineuralgie? - Dieses systematische Review fasst die bisherigen Studien zur Behandlung der Trigemineuralgie mit Botulinumneurotoxin Typ A (BoNT-A) zusammen und gibt einen Überblick der in diesen kontrollierten Untersuchungen aufgetretenen Nebenwirkungen

** Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, Jin L. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. J Headache Pain 2013, 14:72.

Zusammenfassung:

Insgesamt wurde durch systematische Suche verschiedener Quellen eine randomisierte, plazebo-kontrollierte klinische Studie (Evidenzgrad 1b) und fünf weitere offene Therapiestudien (Evidenzgrad 4) gefunden. Im Rahmen dieser Studien wurden insgesamt 101 Patienten untersucht. Das Ansprechen auf die Therapie lag zwischen 70% und 100%, die mittlere Schmerzintensität und Attackenfrequenz reduzierten sich ca. 4 Wochen nach der Behandlung um 60% bis 100%. Sieben Patienten wurden komplett schmerzfrei. Es wurden zwischen 6 und 100 Einheiten BoNT-A in unterschiedlichen Applikationssche-

mata injiziert. Häufig wurde sich bei der Injektion an den Triggerzonen der Trigemineuralgie Schmerzen orientiert und subdermal, intradermal und submucosal injiziert. Die Anzahl der Injektionsorte variierte ebenfalls sehr stark zwischen 15 und 2. Bei 3 der berücksichtigten Studien wurde die Anzahl der Injektionen gar nicht berichtet.

Nebenwirkungen zumeist kosmetisch

Die Verträglichkeit von BoNT-A war in allen Studien sehr gut, was hauptsächlich an der schlechten Dokumentation in den meisten Studien lag. Vo-

rübergehende faziale Asymmetrie und Ödem an der Einstichstelle waren neben Ptose, Dysesthesien und Kauschwierigkeiten die häufigsten Nebenwirkungen die sich nach spätestens 3 Monaten wieder komplett zurück bildeten. Dysphagie oder systemische Nebenwirkungen der BoNT-A Behandlung wurde in keiner der Studien berichtet.

Kommentar:

Dieses durchaus sehr wichtige Review fasst noch einmal sehr anschaulich die bisherige Studienlage zur Behandlung der Trigeminusneuralgie mit Botulinumneurotoxin A zusammen. Die aufmerksame Durchsicht dieser Zusammenstellung und der Vergleich der einzelnen Studien macht vor allem deutlich, dass eine hochwertige, kontrollierte klinische Studie wichtiger denn je wird, bevor die BoNT-A Therapie bei Trigeminusneuralgiepatienten Ein-

zug hält ohne die richtige wissenschaftliche Rückendeckung zu haben. Dies ist leider bei zu vielen Therapieoptionen dieser seltenen Erkrankung der Fall.

Wissenschaftliche Rückendeckung für eine hoffnungsvolle Therapie wird benötigt

Zusammenfassend ist BoNT-A ein sehr hoffnungsvolles neues Therapieverfahren, das falls es seine Wirksamkeit im Rahmen einer guten, kontrollierten, klinischen Therapiestudie unter Beweis stellt eine echte Verbesserung der heutigen Trigeminusneuralgietherapie darstellt. Es ist gut verträglich, hat keine systemischen Nebenwirkungen oder Arzneimittelinteraktionen und könnte somit bei diesen häufig älteren, multimorbiden Patienten auch als Add-on zur bestehenden Therapie eingesetzt werden. (MO)

8. Buchbesprechungen, Übersichtsartikel

Highlights des diesjährigen Kongresses der Internationalen Kopfschmerz Gesellschaft 27.-30. Juni in Boston

Grundlagenforschung

Der Zusammenhang zwischen der für die Migräneaura verantwortlichen cortical spreading depression (CSD) und dem Migränekopfschmerz sind bisher weitgehend unverstanden. In einer im März diesen Jahres in Science veröffentlichten Arbeit (Karatas H. et al. *Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx 1 Channels. Science. 339:1092-1095*), konnte diese Verbindung näher beleuchtet werden. Der Senior-Autor dieser Arbeit, Prof. Turgay Dalkara von der Hacettepe Universität in Ankara (Türkei), stellte seine wissenschaftlichen Daten auf dem Kongress vor. Seine Arbeitsgruppe konnte im Tiermodell zeigen, dass die eine CSD zur Öffnung des neuronalen Pan-nexin1 (Panx1) Kanals führt, was wiederum eine Aktivierung der Caspase 1 zur Folge hat.

Hierdurch kommt es zu einer Freisetzung von HMGB1 (High-mobility group box 1) und Interleukin 2 aus Neuronen und somit zur Aktivierung des nukleären Faktor κ B in Astrozyten. Hierdurch wiederum kommt es unter anderem zu einer Neuroinflammation, Sensitisierung trigeminaler Nervenendigungen und der Initiierung der Migräne-attacke.

Diese Studie zeigt die bisher fehlende Verbindung zwischen der CSD und dem Kopfschmerz auf

Die Studie bietet damit eine Erklärung zwischen einen kurzen Stressereignis (z.B. Migräneaura) und dem zeitversetzt auftretenden länger anhaltenden Kopfschmerzen, die eher durch eine länger anhaltende inflammatorische Reaktion bedingt sind.

Auch die Mechanismen zur Auslösung einer CSD sind bisher weitgehend unbekannt. Baca et al. stellten eine interessante tierexperimentelle Studie vor, in der sie zeigen konnten, dass Astrozyten eine primäre Rolle bei Entstehung der CSD spielen können. Hierzu wurden bei Mäusen der Channelrhodopsin-2 (ChR2) Rezeptor exprimiert, folgend konnten in Vivo durch optische Aktivierung der Astrozyten eine CSD ausgelöst werden. (Baca SM et. a. Optical and Selective Activation of Astrocytes Can Trigger Cortical Spreading Depression)¹

Zwei Schlussfolgerungen wurden von den Autoren getroffen

1. Diese Zellpopulation sind an der Initiierung von CSDs beteiligt ist
2. Mit Hilfe dieser Technik steht erstmals auch eine nicht-invasive Stimulationsmethode zur experimentellen Triggerung einer CSD zur Verfügung, so dass CSDs in Zukunft auch ohne Gewebeschaden ausgelöst und untersucht werden können.

ICDH-III Klassifikation (Betaversion)

Auf dem Kongress wurde zudem die neue ICDH-III Klassifikation vorgestellt (*Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013. 33:629-808*). Diese wird zunächst als Beta-version veröffentlicht und soll nach Feldtestung und ggf. notwendigen Änderungen 2015/16 in die neue ICD-11 der WHO integriert werden. In der neuen

Klassifikation ergeben sich viele zumeist kleine Änderungen.

Die chronische Migräne wurde in den Hauptteil der Klassifikation übernommen

Diese Diagnose sollte nach Empfehlungen des Klassifikationskomitees immer kodiert werden auch wenn zusätzlich ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz vorliegt.

Der Abschnitt 4 (andere primäre Kopfschmerzerkrankungen)

wurde um einige Entitäten erweitert. Insbesondere die Diagnosekriterien für sekundäre Kopfschmerzen wurden umfangreich überarbeitet. Dabei wurde in weiten Strecken auf das Kriterium, dass der Patient vor Diagnosestellung von der Kopfschmerzkrankung bereits kuriert bzw. substantiell verbessert sein musste, verzichtet, da dies für die Diagnosestellung häufig nicht praktikabel war. Des Weiteren wird in diesem Abschnitt nun der Begriff chronisch nicht weiter genutzt.

Anhaltende symptomatische Kopfschmerzen werden stattdessen nun als „persistierend“ bezeichnet

Dies dient der Vereinheitlichung der Nomenklatur, da bei den primären Kopfschmerzen be-

kanntermaßen chronisch anders definiert wird als bei anderen Schmerzerkrankungen. Die neue ICDH-III Klassifikation enthält einen umfangreichen Appendix, der alternative Kriterien für bestimmte Kopfschmerzen enthält aber auch neue Kopfschmerzentitäten umfasst, die bisher nicht in der Klassifikation abgebildet wurden.

Neben Kuriositäten wie z.B. dem „Space Headache“, der allenfalls in entfernter Zukunft für die breite Bevölkerung relevant werden könnte sind in diesem Abschnitt z.B. die vestibuläre Migräne und andere Kopfschmerzentitäten berücksichtigt bei denen der aktuelle Stand der Forschung eine abschließende Beurteilung und eindeutige Klassifizierung nicht zulässt.

Therapie

Neurostimulation

Die Stimulation des Ganglion sphenoidale (SPG) stellt eine neue vielversprechende Behandlungsoption zur Behandlung des chronischen Cluster-Kopfschmerzes dar. Auf dem diesjährigen Kongress wurden die 1-Jahres-Verlaufdaten der

CH-1 Studie bezüglich therapeutischen Benefits und Patientenzufriedenheit vorgestellt (*Jensen R et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion (SPG) for Cluster Headache (CH) Treatment: Pathway CH-1 Study-Therapeutic Benefit and Patient Satisfaction after One*

Year)¹ Bei der SPG Stimulation handelt es sich um eine on-demand-Anwendung, die sowohl zur akuten Attackentherapie eingesetzt werden kann aber auch prophylaktisch wirksam sein kann. Initial wurden 43 Patienten in die CH-1 Studie eingeschlossen, von denen 32 die 1-Jahres-Studie abschlossen. 23 dieser Patienten konnten in das Long-Term-Follow-up eingeschlossen werden. 78% der Patienten fanden die Neurostimulation generell gut oder sehr gut und hielten die SPG Stimulation für eine hilfreiche Therapie ihres Clusterkopfschmerzes. 65% hatten keine signifikanten Nebenwirkungen nach der Stimulation. 91% der Patienten würden dieselbe Therapieentscheidung erneut treffen, 96% der Patienten würden die SPG-Stimulation anderen Patienten empfehlen.

Auch bezüglich der Lebensqualität konnte eine Besserung unter Therapie festgestellt werden

Diese Studie konnte die zeigen, dass die mit der SPG-Neurostimulation erzielten therapeutischen Besserungen auch über ein Jahr hinaus anhalten und diese Therapiemethode mit

einer hohen Patientenzufriedenheit verknüpft ist. Auch die Daten der verblindeten Experimentalperiode, welche von 38 der Patienten abgeschlossen wurde, wurden präsentiert (J. Schoenen et al. Stimulation of the Sphenopalatine Ganglion (SPG) for Cluster Headache (CH) Treatment - Pathway CH-1, a Randomized, Sham Controlled Study)¹. Es zeigte sich, dass bei 55% der behandelten Attacken Schmerzfreiheit erreicht werden konnte (im vgl. Placebo 8%). Eine Klinisch signifikante Verbesserung konnte bei 63% der Patienten beobachtet werden. 13 % dieser wurden als Responder bezüglich der Attackentherapie und der vorbeugender Behandlung eingestuft. Bei den restlichen Respondern konnte der Erfolg nur in einer der beiden Kategorien beobachtet werden (33% Akuttherapie, 54% Frequenz-Responder). Allerdings sollte die Anwendung spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Die SPG-Stimulation stellt damit ein therapeutisches Verfahren dar, welches bei der Behandlung von chronischen Clusterkopfschmerzen in Erwägung gezogen werden sollte.

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass die Wirksamkeit der SPG Stimulation von der Frequenz abhängig ist (*Schytz HW et al. Experimental Activation of the Sphenopalatine Ganglion Provokes Cluster-Like Attacks in Humans*)¹. Dabei führt eine hohe Frequenz zu einer Beendigung von Cluster-Attacken, wohingegen die Stimulation mit einer niedrigen Frequenz Cluster-Attacken auslösen kann.

Eine weitere möglicherweise vielversprechende neuromodulatorische Therapieoption bei Cluster-

Kopfschmerz stellt die nicht-invasive Nervus-Vagus-Stimulation dar (*Nesbitt AD et al. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the treatment of Cluster Headache: A Cohort Study*)¹. Erste Daten zeigen, dass diese Therapie sowohl zur akuten Attackentherapie als auch prophylaktisch eingesetzt werden kann. Allerdings fehlen hierfür bisher noch Daten aus einer kontrollierten und plazebo-kontrollierten Studie, um die Wirksamkeit des Verfahrens besser abschätzen zu können.

Prophylaktische medikamentöse Therapie

In einer randomisierten, trippelblinden, plazebo-kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit von Candesartan 16mg zur Migräneprophylaxe untersucht (*Stovner LJ et al. Candesartan Versus Propranolol for Migraine Prophylaxis: A randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled, Double Crossover Study*)¹. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit gegenüber Plazebo und eine Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Propranolol (160mg). Candesartan stellt damit eine weitere prophylaktische Behandlungsoption der Migräne dar.

Eine weitere randomisierte plazebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von 3mg Melatonin und 25mg Amitriptylin zur Prophylaxe der Migräne (*Peres MFP et al. Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Clinical Trial Comparing Melatonin 3mg, Amitriptyline 25mg and Placebo for Migraine Prevention*)¹. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit bezüglich der Wirksamkeit von Melatonin im Vergleich zu Plazebo. Amitriptylin und Melatonin waren gleich wirksam bezüglich der Reduktion der Kopfschmerz-Frequenz, allerdings war Melatonin deutlich besser verträglich als Amitriptylin. Mit Melatonin steht damit ein neues

nebenwirkungsarmes prophylaktisch wirksames Therapeutikum zur Verfügung, welches möglicherweise eine Alternative zu

den bisher eingesetzten Prophylaktika darstellen könnte.

Klinik

Eine weitere interessante Studie beschäftigte sich mit den cerebralen Aktivierungsmustern während der Prodromalphase einer Migräne (Maniyar FH et al. *Investigating the Premonitory Phase of Migraine with H₂¹⁵O PET*)¹. Dafür wurden Nitroglycerin ausgelöste Prodromalphasen und Kopfschmerzattacken mittels PET untersucht. Es zeigte sich während der Prodromalphase signifikante Aktivierungen u.a. im rechten posterolateralen Hypothalamus, im rechten ventralen Mittelhirn, im rechten periaqueductalen Grau (PAG) sowie in der rechten dorsalen Pons. Alle Patienten entwickelten einen rechtseitigen oder bilateralen aber vorwiegend rechtseitigen Kopfschmerz.

Die Prodromalphase ist eine eigenständige Phase

Die klinischen Symptome der Prodromalphase bestanden aus Müdigkeit, Übelkeit, Gähnen und/oder Veränderungen der Stimmung. Interessanterweise konnte bei Patienten mit Phonophobie eine signifikante Aktivierung im extrastriatalen visuellen Kortex nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Übelkeit zeigte sich eine signifikante Aktivierung der oberen dorsalen Medulla oblongata im Bereich des Nucleus tractus solitarius, dem motorischen Kern des N. Vagus sowie des Nucleus ambiguus sowie des PAG. Diese Aktivierungsmuster weisen darauf hin, dass die Prodromalphase eine pathophysiologisch eigenständige Phase darstellt, deren Symptome auch unabhängig von einer trigeminalen Aktivierung und der Schmerzen auftreten können.

1. Abstracts of the 2013 International Headache Congress, 27–30 June 2013, John B. Hynes Veterans Memorial, Convention Center, Boston, MA, USA. *Cephalalgia*. 2013 Jun 1;33(8 suppl):1–309.